



IBD-LIKE NA IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL

Aluna: Vera Leitão Esteves

Orientador: Dr. Luís Correia

Responsável da Unidade: Professor Doutor José Velosa

Clínica Universitária de Gastroenterologia

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

2015/2016

ÍNDICE

| | |
|--|------------|
| Índice de Figuras | ii |
| Índice de Tabelas | iii |
| Glossário de Acrónimos..... | iv |
| Resumo | 1 |
| Abstract..... | 2 |
| Introdução | 3 |
| Fisiopatologia..... | 4 |
| Função dos linfócitos B e T | 4 |
| Alteração na produção de Citocinas | 5 |
| Auto-imunidade | 5 |
| Microbiota Intestinal | 7 |
| Infecção | 7 |
| Exames Complementares de Diagnóstico..... | 8 |
| Colonoscopia | 8 |
| Exame Anatomopatológico | 9 |
| Cápsula Endoscópica | 9 |
| Terapêutica | 10 |
| Corticosteróides | 10 |
| Inibidores de TNF-alfa | 11 |
| Suplementação com Imunoglobulina G | 12 |
| Antibioticoterapia | 13 |
| Outras terapêuticas..... | 13 |
| Discussão..... | 13 |
| Agradecimentos..... | 15 |
| Bibliografia..... | 16 |

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – A enteropatia auto-imune na CVID pode ser explicada por uma interacção entre factores intrínsecos ao indivíduo e o ambiente6

Figura 2⁷ – Aparência de “pedra de calçada” visualizada numa colonoscopia de um doente com IBD/IDCV8

Figura 3²- Histologia intestinal (H&E 40×). Mucosa com défice marcado de plasmócitos num doente com CVID.....9

Figura 4²- Histologia intestinal (H&E 40×) num doente com IBD sem CVID. As etas azuis apontam para plasmócitos.....9

Figura 5³⁵ – Imagem de cápsula endoscópica de hiperplasia nodular linfoide num doente com IDC.V9

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|-----------|
| Tabela 1 – Casos clínicos publicados com utilização de terapêutica anti-TNF em doentes com CVID e Crohn-like | 11 |
|---|-----------|

GLOSSÁRIO DE ACRÔNIMOS

Anti-TNF – inibidor do Tumor Necrosis Factor alfa

ASCA – anticorpos Anti-Saccharomyces Cerevisae

ANCA – anticorpos Anti-Citoplasma de Neutrófilo

Anti-Gab – anticorpos Anti-células de Goblet

BCR – B-Cell receptor (Receptor de Células B)

Celiac-like – Manifestação semelhante a Doença Celíaca

CMV – Citomegalovírus

CVID – Common Variable Immunodeficiency (Imunodeficiência Comum Variável)

Crohn-like – Manifestação semelhante a Doença de Crohn

IBD – Inflammatory Bowel Disease (Doença Inflamatória Intestinal)

IBD/CVID – manifestação IBD-like na Imunodeficiência Comum Variável

IBD-like – Manifestação semelhante a Doença Inflamatória Intestinal

IFN - Interferão

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

RNA – Ácido Ribonucleico

TNF-alfa – Tumor Necrosis Factor alfa

Ulcerative Colitis-like – Manifestação semelhante a colite ulcerosa

RESUMO

A Imunodeficiência Comum Variável (CVID) é a deficiência primária de anticorpos sintomática mais comum no adulto. Manifesta-se principalmente por infecções respiratórias recorrentes e patologia gastrointestinal de etiologia infecciosa, inflamatória ou neoplásica. Uma das formas de compromisso do tracto gastrointestinal traduz-se por alterações clínicas e patológicas enquadráveis no espectro das Doenças Inflamatórias Intestinais, sendo por isso habitualmente designada por *IBD-like*. A fisiopatologia da *IBD-like* na CVID é multifactorial, envolvendo a interacção entre a desregulação imune, o aumento da permeabilidade da membrana intestinal e a microbiota. O maior conhecimento dos achados dos exames complementares de diagnóstico e da terapêutica de utilização eficaz e segura nestes doentes é essencial para otimizar o diagnóstico e melhorar a história natural desta manifestação.

ABSTRACT

Common Variable Immunodeficiency (CVID) is the most common symptomatic primary antibody deficiency in the adult. It presents mostly by recurrent respiratory infections and gastrointestinal disease of infectious, inflammatory or neoplastic etiology. One of the forms of gastrointestinal commitment has clinical and pathologic manifestations similar to the spectrum of Inflammatory Bowel Disease, being therefore designated as *IBD-like*. The pathophysiology of *IBD-like* in CVID is multifactorial, involving the interaction between immune deregulation, increase in intestinal membrane permeability and gut microbiota. A better knowledge on diagnostic exams findings and on the most effective and safe therapy to use in this patients is essential to optimize the diagnosis and the natural history of the disease.

INTRODUÇÃO

A imunodeficiência comum variável (CVID) é a deficiência primária de síntese de anticorpos sintomática mais comum no adulto com uma prevalência entre 1:25,000 e 1:75,000.¹ O seu diagnóstico é estabelecido com base na redução do nível de duas imunoglobulinas séricas, IgG, IgA e/ou IgM (pelo menos dois desvios-padrão abaixo dos valores médios específicos de idade) e da produção anómala de anticorpos específicos em resposta tanto à vacinação como à infecção.² A CVID manifesta-se principalmente por infecções respiratórias recorrentes e por manifestações gastrointestinais de etiologia infecciosa, inflamatória ou neoplásica.³

O tracto gastro-intestinal é o maior órgão imunológico do corpo humano, dada a sua elevada área de superfície ^{2,4}. Assim, constitui o sistema onde se encontram o maior número de linfócitos do organismo e consequentemente o maior número de células produtoras de imunoglobulinas no corpo humano. ² Produz principalmente grandes quantidades de IgA que de forma fisiológica se encontram permanentemente activadas pela contínua exposição aos antígenos ingeridos. Por esta razão é frequente que as alterações do sistema imune se reflectam a nível gastrointestinal. ⁴

A incidência de doença gastrointestinal na CVID varia de 20 a 60%. O tempo entre o diagnóstico de patologia imunológica e

patologia gastrointestinal é em média de 20 anos. No entanto, em 30% dos casos, o diagnóstico de patologia digestiva precede o da patologia imune ⁴ e para muitos doentes, pode ser a primeira e única manifestação clínica da sua imunodeficiência.² As manifestações gastrointestinais incluem diarreia crónica de etiologia não-determinada, quadros do espectro da doença celíaca (manifestações celiac-like), anemia perniciosa, hiperplasia nodular linfoide, linfoma, adenocarcinoma gástrico e inflamação do intestino delgado ou cólon semelhante a doença inflamatória intestinal (IBD-like).⁴

A incidência de doença inflamatória intestinal nos doentes com CVID (IBD/CVID) suplanta em muito a incidência na população geral, pelo que 6-10% dos doentes com CVID desenvolvem uma patologia IBD-like ², seja Crohn-like ou ulcerative colitis-like.⁵ A fisiopatologia das manifestações IBD-like pode ser diferente da fisiopatologia da doença inflamatória intestinal sem CVID. O conhecimento dos mecanismos intervenientes no desenvolvimento desta manifestação, bem como acerca dos achados de exames complementares e da eficácia e segurança dos vários fármacos utilizados é de grande importância por poder alterar o percurso clínico destes doentes.

Nesta tese pretende-se rever a fisiopatologia, exames complementares e terapêutica das manifestações IBD-like da imunodeficiência comum variável.

FISIOPATOLOGIA

A IBD/CVID tem uma fisiopatologia complexa ainda pouco esclarecida. Na literatura estão descritos os papéis de vários intervenientes como a alteração da função dos linfócitos B e T, as alterações na produção de citocinas, o desenvolvimento de um mecanismo auto-imune, a modificação da microbiota intestinal e a ocorrência de infecções gastrointestinais.

Função dos linfócitos B e T

É conhecido que na CVID as alterações do sistema imunológico não são restritas à função das células B. Além disto, as células B de alguns doentes podem produzir imunoglobulinas se apropriadamente estimuladas, sugerindo um papel importante de factores extrínsecos na alteração do seu funcionamento. Um dos factores extrínsecos mais estudados foi o defeito na função das células T. Diversas anormalidades destas células foram já descritas nestes doentes, como a alteração na activação, proliferação, diferenciação, resposta a mitógenos, estimulação de apoptose, formação de células T sensibilizadas para antígeno e anergia.²

Neste contexto, é interessante observar que a doença inflamatória gastrointestinal é muito mais comum na CVID do que em quadros com

alterações mais restritas à função das células B como no défice selectivo de IgA e na agamaglobulinémia ligada ao X.² De igual modo, doentes com deficiência parcial de células T como a síndrome Wiskott-Aldrich podem apresentar colite.⁶

É curioso verificar também que agregados de células T podem ser observados na mucosa do intestino delgado em aproximadamente 50% dos doentes com CVID⁷ e que os doentes com CVID e enteropatia exibem um aumento de células T CD3+ CD8+ comparativamente aos controlos. Estes dados suportam uma possível desregulação das células T no tracto gastrointestinal.²

A severidade do défice de produção de imunoglobulinas podia ser um factor importante no desenvolvimento de IBD-like na CVID. Porém, os doentes com IBD/CVID, comparativamente com os controlos apresentam valores semelhantes no nível sérico de imunoglobulinas IgM e IgA e diminuição nos níveis de IgG sem significância estatística.²

Estes factos sugerem que os linfócitos T podem ter um mais papel importante na patogénese de IBD/CVID do que a alteração da função de células B e dos níveis séricos de imunoglobulinas.

Alterações na produção de citocinas

Os níveis séricos de TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor alfa) e a produção desta citocina pelas células polimorfonucleares parecem estar aumentados na CVID.⁸ O subgrupo de doentes em que esta manifestação é particularmente marcada apresenta a maior prevalência de Crohn-like, diarreia crónica e má-absorção sem agente patogénico conhecido.^{8,9} Estes dados sugerem um benefício na utilização de terapia inibidora de TNF-alfa no tratamento de complicações nos doentes com IBD/CVID¹⁰ o que será discutido mais à frente.

Os indivíduos CVID com manifestações inflamatórias têm uma sobre-expressão de genes responsivos a Interferão (IFN) comparativamente com doentes com Agamaglobulinémia ligada ao X ou controlos saudáveis. Este padrão de expressão de IFN é característico de doenças auto-imunes e de algumas infeções virais.¹¹

Em comparação com doentes com IBD sem imunodeficiências, os indivíduos IBD/CVID demonstram níveis diminuídos de RNA mensageiro de IFN-gama na mucosa intestinal (ainda que apenas perto da significância estatística).²

A IL-10 tem um papel importante no controlo da inflamação por parte das células reguladoras¹⁰ e já foram descritas formas

mendelianas de IBD relacionadas com deficiência do receptor de IL-10 ou da sua indutora IL-21,⁶ pelo que esta citocina pode ter igualmente um papel na IBD/CVID.

A administração durante 16 meses de IL-2 recombinante humana conjugada com polietileno glicol (PEG- IL-2) a uma doente com CVID reduziu a sua sintomatologia de diarreia crónica.¹⁰

A variação de muitas outras citocinas pode estar implicada na fisiopatologia da IBD/CVID e a investigação do seu papel pode sugerir novos alvos para armas terapêuticas.

Auto-imunidade

Gathmann et al estudaram 2212 doentes com CVID e relataram que os doentes com enteropatia têm frequentemente fenómenos auto-imunes associados.¹² Também Brandt et al sugerem que 20% dos doentes com CVID têm manifestações auto-imunes e que estas podem resultar em colite.¹³ A auto-imunidade pode então ter um papel importante na fisiopatologia da enteropatia (e em especial na manifestação IBD-like) na CVID.

De facto, 50% das crianças com CVID (na sua maioria assintomáticas para doença auto-imune) manifestam títulos positivos de autoanticorpos séricos e 16% dos doentes com

CVID apresentam anticorpos típicos de IBD como ASCA (anticorpos anti-saccharomyces cerevisiae), ANCA (anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo) e anti-Gab (anticorpos anti-células de Goblet).¹⁴

A auto-imunidade na CVID pode resultar da alteração de mecanismos imunológicos reguladores, bem como da *clearance* ineficaz de microrganismos.¹⁵ Alguns dos mecanismos imunológicos reguladores alterados são a redução de células B reguladoras e de memória, a diminuição da actividade intrínseca de células B a partir do seu receptor BCR (B-cell receptor), o aumento de células B autorreactivas, a apoptose e alteração da função das células T, bem como a redução de produção de células T antígeno-específicas.¹⁶

No contexto dos doentes IBD/CVID, estas alterações podem induzir um aumento da permeabilidade da mucosa intestinal levando a que vários antígenos a atravessem de forma incontrolada e contactem com o tecido linfoide. Quando esta estimulação antigénica ocorre de forma permanente estimula o sistema imune a produzir múltiplos tipos de anticorpos, incluindo auto-anticorpos¹⁴ com capacidade de induzir colite.¹⁵ Também a *clearance* ineficaz de microrganismos pode contribuir para esta expansão clonal auto-imune ou promover autoimunidade através de mimetização molecular (Figura 1).¹⁵



Figura 1 – A enteropatia auto-imune na CVID pode ser explicada por uma interacção entre factores intrínsecos ao indivíduo e o ambiente

Microbiota intestinal

O tracto gastrointestinal contém milhões de microrganismos residentes, designados por microbiota gastrointestinal. Estes apresentam várias funções que alteram o funcionamento do hospedeiro, entre elas a participação na regulação do metabolismo e a formação de sinais críticos para o desenvolvimento da imunidade.¹⁷ Por outro lado, a colonização bacteriana pode ser modificada pelo hospedeiro através da IgA intestinal que modifica a expressão de moléculas pelas bactérias, promove a sobrevivência de determinadas estirpes e restringe o seu acesso ao epitélio e às células do sistema imunitário intestinal.¹⁸

Os ratinhos deficientes em linfócitos B apresentam microbiota diferente dos ratinhos sem imunodeficiência mas apresentam colonização por microrganismos patogénicos semelhantes. Esta descoberta pode justificar o facto de não terem sido identificados até à data patogénicos envolvidos na IBD/CVID, ou seja, estes doentes podem não manifestar alterações na infecção por agentes patogénicos mas sim na colonização pela microbiota intestinal.¹² Assim, quando estas alterações na microbiota actuam em conjunto com o aumento de permeabilidade da mucosa intestinal descrito, podem promover o acesso do tecido linfóide a novos antígenos⁹ desencadeando os mecanismos inflamatórios típicos desta manifestação.

Infecção

Os doentes com CVID estão mais susceptíveis a infecções gastrointestinais (como *Giardia* e *Campylobacter*) do que a população saudável. No entanto, na maioria dos doentes que apresentam sintomas gastrointestinais persistentes nenhuma infecção é identificada.¹⁹ De igual modo, a terapêutica utilizada para combater infecções na CVID não elimina as suas complicações inflamatórias¹⁶ e os indivíduos com CVID que apresentam enteropatia têm menor frequência de infecções respiratórias.¹³ Estes factos parecem afastar a infecção como causa individual da enteropatia na CVID.

Apesar do exposto, a participação de agentes infecciosos na fisiopatologia da IBD/CVID não está excluída. Na doença inflamatória intestinal em imunocompetentes, existe evidência de que a infecção por Citomegalovírus (CMV) pode participar na história natural da doença, quer como agente patogénico primário, quer como infecção oportunista.²⁰

Baldovino et al estudaram doentes com CVID e manifestações inflamatórias de vários sistemas (entre os quais o tracto gastrointestinal) e encontraram vários achados que suportam uma relação entre inflamação e infecção por CMV. Em primeiro lugar, nos indivíduos com CVID inflamatória, as células T CD8+ específicas para CMV apresentam-se aumentadas e antígenos CMV podem ser

identificados em órgãos e tecidos inflamados. Em segundo lugar, a acumulação de células efectoras tardias CD8+CD27-CD28- nos doentes com CVID inflamatória assim como em doentes infectados com CMV fornece uma explicação para a inversão do rácio CD4/CD8 nos doentes com ICDV com inflamação ou auto-imunidade. Em terceiro lugar, apesar dos doentes com CVID apresentarem alterações na função de células T, têm uma resposta de células T CD8+ robusta a CMV pelo que a combinação da replicação por CMV e uma resposta excessiva de células T CD8+ específica de CMV pode resultar directamente em doença inflamatória. Por último, os doentes com células T CD8+ específicas para CMV têm um padrão de produção de citocinas com tendência para a produção de IFN-gama e TNF-alfa que estão aumentadas na patologia inflamatória na CVID.²¹

Estes dados não apresentam uma associação directa entre IBD/CVID e infecção por CMV, mas sugerem que esta relação é possível. Na IBD no imunocompetente, a instituição de terapêutica anti-viral e a terapêutica imunossupressora nos doentes infectados por vezes evita a colectomia.²⁰ Da mesma forma, perceber a prevalência e o papel da infecção por CMV na história natural dos quadros IBD-like na CVID pode alterar o tratamento e o prognóstico destes doentes.

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Colonoscopia

Os achados que podem ser encontrados na colonoscopia de um doente CVID com patologia IBD-like assemelham-se aos da IBD sem imunodeficiência associada.²² Nos casos clínicos publicados estão descritos os seguintes achados endoscópicos: úlceras no íleo terminal, na válvula ileo-cecal, cego e cólon ascendente^{7,12}, aparência em “pedra da calçada” (Figura 2)⁷, áreas de perfuração no intestino delgado²³, microerosões na mucosa rectal²⁴, friabilidade da mucosa e diminuição da vascularização²⁵.



Figura 2⁷ – Aparência em “pedra de calçada” visualizada numa colonoscopia de um doente com IBD/CVID

Exame Anatomopatológico

Da revisão da literatura podemos considerar que do ponto de vista histológico as manifestações intestinais na CVID incluem *celiac-like*, colite microscópica-*like* e IBD-*like*.⁵

Em 67% dos doentes com IBD/CVID, existe um défice de plasmócitos (Figuras 3 e 4) e de células produtoras de IgA e IgM na mucosa intestinal.^{2,12,22}

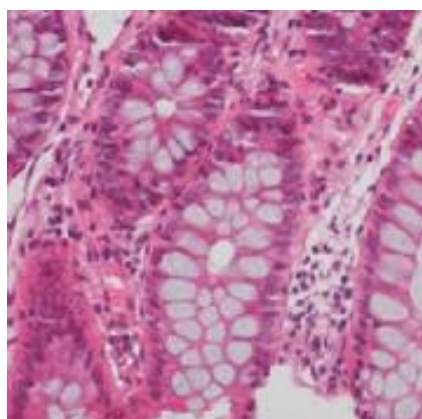
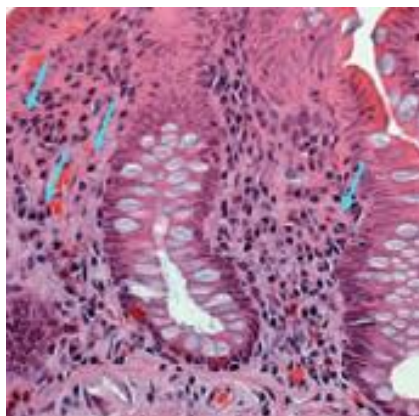


Figura 3²- Histologia intestinal (H&E 40x). Mucosa com défice marcado de plasmócitos num doente com CVID

Figura 4²- Histologia intestinal (H&E 40x) num doente com IBD sem CVID. As setas azuis apontam para plasmócitos



Além disto, 47% dos doentes com IBD/CVID apresentam agregados linfóides no intestino delgado²⁶ e alguns doentes apresentam simultaneamente alterações intestinais *celiac-like*.¹⁴ Estas características, quando encontradas num doente com diagnóstico inicial de IBD, podem sugerir o diagnóstico de CVID concomitante.²

Cápsula endoscópica

Moneghini et al utilizaram a cápsula endoscópica para avaliar o envolvimento gastrointestinal em 10 doentes com CVID, dos quais 5 eram assintomáticos e 5 tinham diarreia crónica. Três dos doentes com diarreia crónica e um dos assintomáticos, apresentaram lesões *Crohn-like*. Desta amostra de 4 doentes com lesões *Crohn-like*, metade apresentava concomitantemente hiperplasia nodular linfoide (Figura 5).²⁷



Figura 5³⁵ – Imagem de cápsula endoscópica de hiperplasia nodular linfoide num doente com CVID

Estes factos sugerem que os achados imagiológicos *IBD-like* têm uma elevada prevalência em indivíduos com CVID com queixas gastro-intestinais e podem ser encontrados também em doentes assintomáticos. A utilização da cápsula endoscópica apresentou-se como um exame seguro e útil na definição da presença e extensão de lesões do tracto gastrointestinal em doentes com CVID e a sua utilização permitiu alterar a abordagem clínica em cerca de 20% dos casos. Estes autores desenvolveram uma classificação de achados encontrados na videocápsula dos doentes com CVID, intitulada de CVID-rE, a ser validada por mais estudos clínicos nesta população ²⁷

TERAPÊUTICA

O manuseamento da IBD que ocorre em associação com a CVID é geralmente o mesmo que para os doentes imunocompetentes. ^{5,7,28,29}, apesar da inflamação do tracto gastrointestinal poder ser mais difícil de controlar ^{5,30}. Antibióticos como o metronidazol e a ciprofloxacina, os agentes anti-inflamatórios como o ácido 5-aminosalicílico ou a azatioprina e os corticosteroides rapidamente anabolizados como a budesonida podem ser utilizados ⁷, bem como agentes biológicos como infliximab e adalimumab. ²²

Não existe um estudo com uma amostra alargada e aleatorizada que compare as diversas terapêuticas passíveis de serem utilizadas na IBD/CVID. Porém, a análise de casos clínicos publicados permite retirar algumas conclusões que podem ser adaptadas à prática clínica. As principais terapêuticas focadas no estudo de indivíduos com IBD/CVID ou com enteropatia na CVID são os corticosteroides, os inibidores de TNF-alfa e a suplementação com IgG.

Corticosteróides

Os corticosteroides melhoram a sintomatologia de diarreia crónica nos doentes com enteropatia associada a CVID e são muitas vezes terapêutica de primeira linha para as manifestações auto-imunes e inflamatórias desta imunodeficiência. ³¹ No entanto, esta

terapêutica está associada a um risco infeccioso importante. Apesar das doses moderadas de corticosteroides serem de utilização segura na CVID, doses elevadas e o tratamento prolongado estão associados a maiores complicações e devem ser evitados.¹⁶ Assim sendo, doses de 10 mg/dia de prednisona podem ser utilizadas sem risco acrescido mas doses mais elevadas aumentam o risco infeccioso.^{7,28,29} Exemplos de casos publicados de infecções severas resultantes da utilização de corticosteroides em doentes com CVID incluem pneumonia por *Pneumocystis carinii*, abscesso cerebral por *Nocardia*, leucoencefalopatia multifocal e infecção severa por anaeróbios.³²

Inibidores de TNF-alfa

Os inibidores de TNF-alfa (anti-TNF) demonstraram efeitos significativos na IBD em doentes sem CVID.⁷ O subgrupo de doentes com IBD/CVID parece apresentar um aumento de produção de TNF-alfa.^{8,9} A inibição deste factor pode então, em teoria, apresentar eficácia importante nos doentes com IBD-like. Vários casos clínicos foram publicados acerca da utilização de terapêutica anti-TNF em doentes com CVID e patologia Crohn-like (resumidos na Tabela 1), dos quais podem ser retiradas algumas conclusões.^{7,9,22,33}

| | Situação Clínica | Fármacos utilizados | Resultados |
|-------------------------------------|---|---|--|
| <u>Caso Clínico 1</u> ³³ | Doença ileal e perianal refractária a terapêutica convencional | <u>Infliximab</u> (às 0, 2 e 6 semanas e depois a cada 8 semanas até perfazer um ano). Administração concomitante de <u>Azatioprina</u> | Remissão. Manteve-se assintomático 1 ano após término da terapêutica |
| <u>Caso Clínico 2</u> ³³ | Doença ileocólica refractária a terapêutica convencional e a azatioprina não associada a Infliximab | <u>Infliximab</u> (às 0, 2 e 6 semanas e depois a cada 8 semanas até perfazer um ano). Administração concomitante de <u>Azatioprina</u> | Resposta temporária. Necessidade de recorrer a ressecção ileocólica |
| <u>Caso Clínico 3</u> ⁷ | Hemorragia do cólon ascendente aguda refractária | <u>Infliximab</u> (250 mg IV nas semanas 0, 2 e 6) | Remissão da hemorragia logo após a 1ª administração. Remissão clínica e endoscópica após 3ª administração. Manteve-se em remissão clínica durante 3 anos |
| <u>Caso Clínico 4</u> ²² | Doença ileocecal dependente de corticosteróides | <u>Azatioprina</u> e <u>Adalimumab</u> (indução de 80 mg e manutenção de 40 mg a cada duas semanas) | Melhoria sintomática, redução nos parâmetros de fase aguda e diminuição do espessamento da parede na TAC |
| <u>Caso Clínico 5</u> ⁹ | Doença ileocólica refractária à corticoterapia | <u>Adalimumab</u> (subcutâneo; 160 mg de indução. Intensificação terapêutica durante manutenção) | Remissão. Complicação com aplasia das 3 séries hematológicas, que reverteu com substituição por Infliximab (5 mg/kg a cada 8 semanas) |

Tabela 1 – Casos clínicos publicados com utilização de terapêutica anti-TNF em doentes com CVID e Crohn-like

Os doentes refractários à terapêutica convencional podem obter remissão ou responder apenas temporariamente à combinação de Azatioprina e Infliximab.³³ A terapêutica com Infliximab pode ser eficaz num quadro de hemorragia intestinal aguda.⁷ A terapêutica com Adalimumab parece ser eficaz nos doentes com dependência de corticosteroides, mas apresenta como efeito adverso importante uma aplasia de três séries hematológicas. Nos doentes que desenvolvem esta complicação, o Infliximab pode apresentar-se como uma alternativa eficaz.²² Por fim, apesar dos casos descritos não terem tido complicações infecciosas associadas à terapêutica, existe um caso publicado de colite de baixo grau não especificada na CVID que foi complicado com 2 infecções urinárias e 1 infecção por herpes zoster após tratamento com Infliximab.¹⁹

Vários pontos ainda são controversos em relação à terapêutica anti-TNF nos doentes com CVID e IBD-like. É necessário perceber se é benéfico manter a terapêutica anti-TNF após remissão e se a terapêutica imunossupressora deve ser adicionada à terapêutica anti-TNF. Possivelmente, sendo a CVID uma doença heterogênea, a terapêutica tem que ser ajustada à situação clínica de cada doente⁷

Além disto, os doentes que realizam terapêutica anti-TNF devem ser cuidadosamente vigiados. A esta terapêutica associa-se no

imunocompetente uma taxa de efeitos adversos graves de 6% que inclui o aumento de susceptibilidade a infecções bacterianas intracelulares, infecções fúngicas, reactivação de infecções virais, neoplasias malignas e alterações na função tiroideia. Este facto levou a que a grande maioria dos estudos realizassem exames complementares para estas patologias previamente ao início da terapêutica.^{7,9,33} Também a administração concomitante de imunoglobulina IgG e o doseamento dos seus níveis durante a terapêutica é essencial para evitar complicações infecciosas.^{7,9}

Suplementação com Imunoglobulina IgG

A suplementação de IgG por via endovenosa não tem efeito na história natural da diarreia e má-absorção em doentes com IBD/CVID, o que contrasta com a eficácia desta terapêutica na prevenção das infecções do tracto respiratório. No entanto, existe um caso clínico publicado de CVID com Crohn-like refractário em que a administração subcutânea de imunoglobulina IgG conduziu a um aumento de IgG séricas e à melhoria sintomatológica e dos achados da endoscopia digestiva baixa, de forma segura.¹²

Várias hipóteses podem ser invocadas para justificar a diferença de eficácia na via de administração de IgG, como a variação da cinética de distribuição e a presença de traços de IgA nas preparações de imunoglobulinas de administração subcutânea. No entanto, é

necessária uma investigação mais alargada para confirmar a eficácia desta terapêutica nos doentes IBD/CVID.¹²

Antibioticoterapia

A utilização de antibióticos como forma de tratamento não foi muito estudada nos doentes com IBD/CVID. Está descrito que os antibióticos e a dieta elementar podem ter um benefício na enteropatia na CVID mas que este é de curta duração. A terapêutica antibiótica prolongada está também associada efeitos adversos severos que limitam a sua utilização na prática clínica.¹⁹

Outras terapêuticas

Na terapêutica de manifestações inflamatórias e auto-imunes da CVID a hidroxicloroquina pode ter benefício através da redução da apresentação de antígenos e inibição da libertação de TNF. As complicações mediadas por células T podem ser tratadas por ciclosporina, micofenolato de mofetil ou metotrexato com vigilância de infecções oportunistas e neoplasias malignas.¹⁶ Sendo que as manifestações IBD-like na CVID parecem ter uma importante contribuição da actuação do TNF-alfa e da alteração do funcionamento dos linfócitos T, a utilização destas terapêuticas nestes doentes é uma oportunidade de investigação que pode ter resultados positivos.

DISCUSSÃO

A Doença Inflamatória Intestinal representa um espectro de patologias no qual a genética, o ambiente, a microbiota intestinal e o sistema imune interagem de forma variável. Assim, enquanto nas raras formas monogénicas de IBD (como as mutações que previnem a sinalização mediada por IL-10), a penetração da doença pode ser de até 100%, na maioria dos casos, a susceptibilidade genética, as alterações imunes e os factores intrínsecos ao hospedeiro constituem apenas factores de susceptibilidade para o desenvolvimento da doença.³⁴

De igual modo, a manifestação IBD-like da Imunodeficiência Comum Variável apresenta factores intrínsecos ao hospedeiro essencialmente de natureza imune que predispoem o indivíduo ao desenvolvimento de inflamação intestinal. Alterações em mecanismos imunorreguladores, especialmente os que concernem as células T e alterações na produção de citocinas, aumentam a permeabilidade da barreira mucosa intestinal e juntamente com alterações ambientais como a modificação da microbiota, promovem inflamação, provavelmente através de um mecanismo auto-imune.

O grau de susceptibilidade parece ser diferente entre os vários doentes, pelo que a CVID parece englobar vários subtipos de doença, nos quais diferentes manifestações têm preponderância.

Neste contexto, uma investigação mais detalhada da população de células da mucosa intestinal pode vir a demonstrar diferenças fenotípicas nos doentes IBD/CVID.

Muitos doentes sintomáticos e assintomáticos para doença gastrointestinal na CVID apresentam lesões na endoscopia. Constitui elemento de discussão se os doentes com CVID deveriam realizar de forma sistemática biópsias do intestino delgado e do cólon¹¹ uma vez que o seu diagnóstico melhora a qualidade de vida e previne sequelas a longo-prazo.⁵ Por outro lado, os doentes com doença intestinal incomum ou resistente à terapêutica ou com diminuição de plasmócitos e de imunoglobulinas IgA e IgG nas biópsias intestinais deveriam ser avaliados para imunodeficiência primária.¹⁷

É necessário também elaborar sistemas de classificação e escalas para identificar doentes em risco para enteropatia e complicações auto-imunes, uma vez que estes doentes aparentam ter uma pior qualidade de vida que os doentes com complicações infecciosas apenas.¹²

Após esta revisão, parece-me legítimo poder concluir que o conhecimento actual acerca da manifestação *IBD-like* na CVID não é suficiente para afirmar que a sua fisiopatologia é igual à das doenças inflamatórias intestinais no imunocompetente. Da mesma forma, não parece haver evidência formal de que os

esquemas terapêuticos utilizados na IBD constituem os fármacos de utilização mais eficaz e segura na IBD/CVID. São necessários estudos mais alargados e dirigidos aos doentes IBD/CVID para determinar a eficácia dos fármacos utilizados e determinar um esquema terapêutico mais específico para esta manifestação.

Esta análise seria particularmente importante para a caracterização da utilização de fármacos imunossuppressores e anti-TNF. A sua administração nos doentes IBD/CVID parece ser promissora mas é limitada pelo risco de complicações infecciosas, que pode estar potenciado nos doentes com CVID. Por outro lado, a realização de estudos comparativos entre amostras de doentes com IBD e doentes com IBD/CVID que permitissem analisar melhor as diferenças na fisiopatologia e na história natural da doença entre estas duas entidades pode revelar novos alvos terapêuticos.

Assim, a *IBD-like* nos doentes com Imunodeficiência Comum Variável apresenta ainda várias oportunidades para investigação, cujos resultados podem alterar significativamente o seu manuseamento diagnóstico e terapêutico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço de uma forma muito especial ao Dr. Luís Correia, por toda a disponibilidade, dedicação, apoio e paciência que teve ao orientar a minha Tese de Mestrado.

As palavras serão sempre insuficientes para manifestar o meu profundo agradecimento aos meus pais, pelo apoio incansável e pela presença inigualável que permitiram e suportaram todo o meu percurso académico.

BIBLIOGRAFIA

1. Hausmann O, Warnatz K. Immunodeficiency in adults a practical guide for the allergist. *Allergo J Int.* 2014;23(7):261-268. doi:10.1007/s40629-014-0030-4.
2. Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):251-259. doi:10.1002/ibd.21376.
3. López V, Rodríguez X, Olano C. Inmunodeficiencia variable común : Afectación digestiva de un trastorno sistémico. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2013;43(1):44-47.
4. Díez R, García MJ, Vivas S, et al. Manifestaciones gastrointestinales en pacientes con inmunodeficiencias primarias que cursan con déficit de anticuerpos. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(5):347-351. doi:10.1016/j.gastrohep.2009.12.012.
5. Shradha Agarwal and Lloyd Mayer. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4). doi:10.1016/j.micinf.2011.07.011.Innate.
6. Salzer E, Kansu A, Sic H, et al. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1651-1659.e12. doi:10.1016/j.jaci.2014.02.034.
7. Akazawa Y, Takeshima F, Yajima H, et al. Infliximab therapy for Crohn's-like disease in common variable immunodeficiency complicated by massive intestinal hemorrhage: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):382. doi:10.1186/1756-0500-7-382.
8. Aukrust P, Lien E, Kristoffersen a K, et al. Persistent activation of the tumor necrosis factor system in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency--possible immunologic and clinical consequences. *Blood.* 1996;87(2):674-681.
9. Saldaña Dueñas C, Rubio Iturria S. Inmunodeficiencias and autoimmune diseases: Common variable immunodeficiency and Crohn-like. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2015. doi:10.17235/reed.2015.3872/2015.
10. Varzaneh FN, Keller B, Unger S, Aghamohammadi A, Warnatz K, Rezaei N. Cytokines in common variable immunodeficiency as signs of immune dysregulation and potential therapeutic targets - A review of the current knowledge. *J Clin Immunol.* 2014;34(5):524-543. doi:10.1007/s10875-014-0053-0.
11. Park J, Munagala I, Xu H, et al. Interferon Signature in the Blood in Inflammatory Common Variable Immune Deficiency. *PLoS One.* 2013;8(9):e74893. doi:10.1371/journal.pone.0074893.
12. Sanges M, Spadaro G, Miniero M, Mattera D, Sollazzo R. Efficacy of subcutaneous immunoglobulins in primary immunodeficiency with Crohn's-like phenotype: report of a case. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:2641-2645. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1077.
13. Gathmann B. et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):116-126. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1077.
14. Pituch-Noworolska A, Błaut-Szlósarczyk A, Zwonarz K. Occurrence of autoantibodies for gastrointestinal autoimmune diseases in children with common variable immune deficiency and selected IgA deficiency. *Przegląd Gastroenterol.* 2013;8(6):370-376. doi:10.5114/pg.2013.39920.
15. Brandt D, Gershwin ME. Common variable immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2006;5:465-470. doi:10.1016/j.autrev.2006.03.010.
16. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev.* 2006;5(2 SPEC. ISS.):156-159. doi:10.1016/j.autrev.2005.10.002.
17. Greer RL, Morgun A, Shulzhenko N. Bridging immunity and lipid metabolism by gut microbiota. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):253-262. doi:10.1016/j.jaci.2013.06.025.
18. Shulzhenko N, Morgun A, Hsiao W, et al.

- Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nat Med*. 2014;17(12):1585-1593. doi:10.1038/nm.2505.Crosstalk.
19. Chua I, Standish R, Lear S, et al. Anti-tumour necrosis factor-alfa therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*. 2007;150(2):306-311. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03481.x.
20. Cytomegalovirus and Inflammatory Bowel Disease: pathogenicity, diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2014;146(5):S - 457. doi:10.1016/S0016-5085(14)61636-X.
21. Baldovino S, Montin D, Martino S, Sciascia S, Menegatti E, Roccatello D. Common variable immunodeficiency: Crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2013;12(8):796-801. doi:10.1016/j.autrev.2012.11.003.
22. Vázquez-Morón JM, Pallarés-Manrique H, Martín-Suárez IJ, Benítez-Rodríguez B, Ramos-Lora M. Crohn's-like disease in a patient with common variable immunodeficiency treated with azathioprine and adalimumab. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2013;105:299-302.
23. Comunoglu N, Kara S, Kepil N. Inflammatory bowel disease-like colitis pathology in a patient with common variable immune deficiency. *BMJ Case Rep*. 2015;2015(feb25_1):bcr2014207177 - . doi:10.1136/bcr-2014-207177.
24. Borba de Arruda SM, do Rego Silva AM, Cezário de Barros KS, Cunha AM. Ulcerative colitis and common variable immunodeficiency: case report. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(3):478-481. doi:10.1002/ibd.20607.
25. R. Pumpo MM. Small bowel Mycobacterium infection in a patient with common variable immunodeficiency disease and Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40S:S134. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
26. Daniels J, Lederman H, Maitra A, Montgomery E. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1800-1812.
27. Moneghini D, Missale G, Airò P, et al. P.07.9 Small Bowel Capsule Endoscopy Findings in Common Variable Immunodeficiency Disorder: Case Series and Proposal of an Endoscopic Lesions Classification. *Dig Liver Dis*. 2013;45(2013):S138. doi:10.1016/S1590-8658(13)60387-4.
28. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1050-1063. doi:10.1016/j.cgh.2013.02.024.
29. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 2010;116(1):7-15. doi:10.1182/blood-2010-01-254417.
30. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):858-864. doi:10.1016/j.autrev.2014.04.006.
31. Choi SW, Seo KW, Oh J-S, Lee JS, Cha HJ. Successful treatment of enteropathy associated with common variable immunodeficiency. *Korean J Intern Med*. 2014;29(2):256-258. doi:10.3904/kjim.2014.29.2.256.
32. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34-48. doi:10.1006/clim.1999.4725.
33. Maria B, Beltran B. Crohn ' s Disease in Common Variable Immunodeficiency : Treatment with Antitumor Necrosis Factor Alpha. *Am J Gastroenterol*. 2006;October:2165-2166. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00763.
34. Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2015;6(November):6-11. doi:10.3389/fimmu.2015.00551.
35. Theede K, Thiele M, Langholz E. Common variable immunodeficiency diagnosed by capsule endoscopy. *Endoscopy*. 2011;43 Suppl 2:E402. doi:10.1055/s-0030-1257039.